

COMPARACION ENTRE LOS REGIMENES PROFILACTICOS ANTIRRABICOS PREVIOS A LA EXPOSICION UTILIZANDO VACUNAS DE EMBRION DE PATO¹

Patrick Morgan,² Richard Willis,³ Robert Wood⁴ y Joan Leavitt⁵

Desde hace algún tiempo se aplica la profilaxis antirrábica previa a la exposición por inyección subcutánea de vacuna en embrión de pato, para lograr una reacción inmunógena. Con objeto de comprobar si era eficaz la vía intradérmica o si resultaba más eficaz una combinación de vía intradérmica y subcutánea, se inmunizó a alumnos de veterinaria por vía subcutánea, vía intradérmica o una combinación de ambas. Se consideró que 1 ml por vía subcutánea o 0.1 ml por vía intradérmica eran igualmente eficaces. Solo se recomienda el método intradérmico cuando existe personal competente para administrar la inyección.

Introducción

Desde que Pasteur preparó la primera vacuna antirrábica, han aparecido multitud de ellas cultivadas en tejido nervioso (VTN); este tejido ha demostrado ser sumamente eficaz, pero en ocasiones se le ha asociado con reacciones paralizantes del sistema. La aparición de una vacuna que no tiene su origen en el tejido nervioso, pues se prepara en embrión de pato (VEP), ha hecho que disminuyera la frecuencia de las reacciones graves en la profilaxis de la rabia. La proporción de fallos en el tratamiento posterior a la exposición con VTN y VEP no es marcadamente distinta; pero la incidencia significativamente menor de las reacciones del sistema nervioso central ha hecho que se prefiera el uso de la VEP al de la VTN (1, 2).

El actual Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomienda que en la profilaxis antirrábica previa a la exposición se administren tres inyecciones subcutáneas de VEP, de 1 ml cada una, a intervalos de

una semana, y una cuarta tres meses después. Una vez transcurridas de tres a cuatro semanas de la última inyección, se tomará una muestra de suero para comprobar los anticuerpos contra la rabia.

Este estudio se diseñó para determinar si podía observarse una reacción distinta a la VEP variando el método de administrar la vacuna antes de la exposición.

Metodología y resultados

Un total de 203 alumnos de veterinaria, en cuyo historial no figuraba ninguna vacunación antirrábica previa, se clasificó al azar en tres grupos de 70, 67 y 66 personas, respectivamente. Si bien los tres grupos así establecidos eran de tamaño casi igual, el número de individuos en los grupos definitivos varió, pues algunos no terminaron el régimen prescrito.

A cada alumno se le administraron tres dosis de VEP a intervalos de una semana. Para adaptarse al calendario de actividades de los estudiantes, la cuarta dosis se administró un mes después, en vez de tres como recomendaba el citado Comité. El grupo I recibió una dosis de 1.0 ml de vacuna por vía subcutánea; el grupo II, 0.1 ml por vía intradérmica, y el grupo III, 0.1 ml por vía intradérmica y 0.9 ml por vía subcutánea. De dos a tres semanas después de la

¹ Se publica también en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization* Vol. XII, 1978.

² Jefe, Servicio de Medicina Preventiva, Departamento de Salud del Estado de Oklahoma, E.U.A.

³ Profesor auxiliar, Universidad de Texas, Austin, E.U.A.

⁴ Director Interino, División de Salud Pública Veterinaria, Departamento de Salud del Estado de Oklahoma, E.U.A.

⁵ Directora de Salud, Departamento de Salud del Estado de Oklahoma, E.U.A.

cuarta inyección se tomó una muestra de suero de cada sujeto.

En el cuadro 1 pueden verse los resultados de la reacción de anticuerpos a los tres métodos de administrar la vacuna. El Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta determinó la proporción de anticuerpos en todos los casos por el método de inhibición rápida con foco fluorescente (3). La administración por vía subcutánea e intradérmica dio un porcentaje sustancialmente idéntico de reacciones positivas, mientras que la combinación de los dos métodos parece haber tenido como resultado una proporción

ligeramente menor. Las diferencias observadas carecen de significación estadística.

Aunque el Centro para el Control de Enfermedades considera que un título mayor de 1:5 constituye una reacción positiva, los autores opinan que para las personas con gran riesgo (veterinarios, cuidadores de animales, etc.), un título superior a 1:15 debe considerarse como una reacción positiva (4). En el cuadro 2 se presentan los datos basados en estos niveles de títulos más altos. Parece que persiste la tendencia observada en el cuadro 1, y que una vez más las diferencias carecen de significación estadística.

CUADRO 1—Reacción de anticuerpos a la vacuna en embrión de pato.

Método de administración	Reacción positiva (Título > 1:5)		Reacción negativa (Título ≤ 1:5)		Total No.
	No.	%	No.	%	
Vía subcutánea (1.0 ml)	63	90.0	7	10.0	70
Vía intradérmica (0.1 ml)	38	90.5	4	9.5	42
Vía intradérmica y subcutánea (0.1 ml y 0.9 ml, respectivamente)	42	82.4	9	17.6	51
Total	143	87.7	20	12.3	163
$X^2_{(df=2)} = 1.992$			$(p > 0.05)$		

CUADRO 2—Reacción de anticuerpos a la vacuna en embrión de pato.

Método de administración	Reacción positiva (Título > 1:15)		Reacción negativa (Título ≤ 1:15)		Total No.
	No.	%	No.	%	
Vía subcutánea (1.0 ml)	49	70.0	21	30.0	70
Vía intradérmica (0.1 ml)	31	73.8	11	26.2	42
Vía intradérmica y subcutánea (0.1 ml y 0.9 ml respectivamente)	30	58.8	21	41.2	51
Total	110	67.5	53	32.5	163
$X^2_{(df=2)} = 2.711$			$(p > 0.05)$		

Examen

De conformidad con nuestras averiguaciones, se considera que la profilaxis antirrábica previa a la exposición mediante inyección intradérmica de 0.1 ml de VEP resulta eficaz, igual que la inyección subcutánea de 1.0 ml de VEP. El primer método de administración requiere más precisión y pericia que el segundo, pero disminuye mucho los gastos de vacunación. El hecho de que la VEP resulta relativamente barata, no es un factor importante al adoptar decisiones. Si hay oportunidad para administrar la dosis por vía intradérmica, el método se considera muy viable y se recomienda que se aplique.

No se aconseja el procedimiento combinado (vía subcutánea e intradérmica) porque la técnica de administración es engorrosa y la respuesta inmunógena al parecer menor.

Si bien el número de individuos es suficiente para poder hacer comparaciones válidas entre los grupos, los autores creen que el número de personas que intervinieron en este estudio resulta pequeño para proporcionar extrapolaciones válidas para la población general en relación con la reacción a la vacuna y a las tasas de fallos, o ambos.

Se ha informado que las tasas de reacciones graves a la inoculación subcutánea posterior a la exposición (neurológicas) son de 1 en 33,385; se ha indicado que las tasas de fallos en tratamientos posteriores a la exposición son de 1 en 25,800 (1, 2). En los estudios anteriores a la exposición realizados por los autores con 163 estudiantes, no hubo reacciones graves a ninguna de las tres vías de administración. Solo seis estudiantes, de los tres grupos, solicitaron consulta médica debido a reacciones localizadas. Uno pertenecía al grupo en el que se había practicado administración intradérmica; dos, al grupo de administración intradérmica/subcutánea, y tres al grupo de administración subcutánea.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los administradores y profesores del Colegio de Medicina

Veterinaria de la Universidad de Oklahoma, al personal del Departamento de Salud del Condado de Payne, y al personal de la Sección de Zoonosis Virales, Oficina de Laboratorios, Centro para el Control de Enfermedades, de Atlanta.

Además, los autores quieren expresar su agradecimiento a la *Elanco Products Co.*, de *Eli Lilly and Co.*, por haberles proporcionado las vacunas utilizadas en el estudio.

Resumen

Desde hace algún tiempo se aplica la profilaxis antirrábica previa por inyección subcutánea de vacunas de embrión de pato (VEP) que disminuye la frecuencia de las reacciones intensas de las vacunas antirrábicas cultivadas en tejido nervioso (VTN).

El estudio que se describe se diseñó para determinar si podían observarse reacciones distintas variando el método de administración de la vacuna antes de la exposición, que recomienda el actual Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización: inyecciones subcutáneas de 1 ml cada una, a intervalos de una semana y una cuarta tres meses después.

Se formaron tres grupos de individuos; a cada uno se le administraron tres dosis de VEP a intervalos de una semana; para adaptarse al calendario de actividades de los sujetos, que eran estudiantes, la cuarta dosis se administró un mes después. El grupo I recibió una dosis de 1.0 ml de vacuna por vía subcutánea; el grupo II, 0.1 ml por vía intradérmica y el grupo III, 0.1 ml por vía intradérmica y 0.9 ml por vía subcutánea. De dos a tres semanas después de la cuarta inyección, se tomó una muestra de suero de cada sujeto, cuya proporción de anticuerpos fue determinada por el Centro para el Control de Enfermedades, de Atlanta.

Los autores consideran que la profilaxis antirrábica previa a la exposición mediante inyección intradérmica de 0.1 ml de VEP resulta eficaz, igual que la inyección subcutánea de 1.0 ml. El primer método de administración requiere más precisión y pericia

que el segundo, pero disminuye mucho los gastos de vacunación. Sin embargo, el precio no debe ser factor importante en la elección porque la VEP resulta relativamente barata. Se aconseja la administración por vía intradérmica si hay personal adiestrado; no se aconseja, en cambio, el procedimiento combinado (vía subcutánea e intradérmica) por

que la técnica de administración es engorrosa y la respuesta inmunógena, al parecer, es menor.

Si bien el número de individuos (203) permite establecer comparaciones entre los grupos, es demasiado pequeño para extender los resultados con respecto a la reacción a la vacuna y a las tasas de fallos a la población en general. □

REFERENCIAS

- (1) Centro para el Control de Enfermedades. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices. *Rabies. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. XXV, No. 51, 31 de diciembre de 1976.
- (2) Corey, L. y M. A. W. Hattwick. Treatment of persons exposed to rabies. *JAMA* 232 (3): 272-276, 1975.
- (3) Thomas, J. B. The serum neutralization, indirect fluorescent antibody and rapid fluorescent focus inhibition tests. *The Natural History of Rabies*. George M. Baer (ed.), Academic Press, Nueva York, 1975, Vol. 1.
- (4) Comunicación personal del Dr. Patrick M. Morgan, Jefe, Servicio de Medicina Preventiva, Departamento de Salud del Estado de Oklahoma, ciudad de Oklahoma, al Dr. W. G. Winkler, Jefe, Unidad de Control de la Rabia, Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, Centro para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, marzo de 1976.

Comparison of pre-exposure rabies prophylaxis regimes using duck embryo vaccine (Summary)

Pre-exposure rabies prophylaxis has been practiced for some time by subcutaneous injection of duck embryo vaccine (DEV), which reduces the frequency of intense reactions to antirabies vaccine derived from nervous tissue.

This study was designed to determine whether different reactions can be produced by modifying the pre-exposure immunization procedure as recommended by the current United States Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices: three 1-ml subcutaneous injections at one-week intervals followed by a fourth three months later.

Three groups of individuals were assembled, and each individual was administered three doses of DEV at one-week intervals; the fourth dose was administered one month later, to adjust to the schedules of activities of the subjects, who were students. Group I was given a dose of 1.0 ml of vaccine subcutaneously; group II, one of 0.1 ml intradermally; and group III, one of 0.1 ml intradermally and 0.9 ml subcutaneously. Two to three

weeks after the fourth injection, a serum sample was drawn from each subject, and the extent of antirabies antibodies was determined in the United States Center for Disease Control in Atlanta.

The authors consider pre-exposure rabies prophylaxis by injecting 0.1 ml of DEV to be as effective as a subcutaneous injection of 1.0 ml. The first procedure requires greater precision and skill than the second, but greatly reduces the cost of vaccination. On the other hand, price should not be a major factor in the choice, because DEV is relatively inexpensive. If trained personnel are available, intradermal administration is advised. The combined procedure (subcutaneous and intradermal) is not advised, however, because the technique is cumbersome and the immunogenic response apparently weaker.

The number of subjects (203), while large enough to permit comparisons among the groups, is too small for results indicative of reaction to vaccine and failure rates applicable to the population at large.

Comparação entre os regimes profiláticos anti-rábicos anteriores à exposição utilizando vacinas de embriões de pato (Resumo)

Já é aplicada desde há algum tempo a profilaxia anti-rábica prévia por injeção subcutânea de vacina de embrião de pato (VEP), que diminui a frequência das reações intensas das vacinas anti-rábicas cultivadas em tecido nervoso (VTN).

O objetivo do estudo descrito foi determinar se poderiam ocorrer reações distintas variando-se o método de administração da vacina antes da exposição, conforme recomenda o atual Comitê Assessor sobre Práticas de Imunização: injeções subcutâneas de 1 ml cada uma, a intervalos de uma semana, e uma quarta três meses depois.

Foram formados três grupos de indivíduos; a cada um foram administradas três doses de VEP a intervalos de uma semana; para adaptar-se ao calendário dos sujeitos, que eram estudantes, a quarta dose foi administrada um mês depois. O grupo I recebeu uma dose de 1,0 ml de vacina por via subcutânea; o grupo II, 0,1 ml por via intradérmica; e o grupo III, 0,1 ml por via intradérmica e 0,9 ml por via subcutânea. Entre duas e três semanas após a quarta injeção, foi tomada uma

amostra de soro de cada sujeito e determinada sua proporção do anticorpos pelo Centro de Controle de Doenças de Atlanta.

Consideram os autores que a profilaxia anti-rábica anterior à exposição, mediante injeção de 0,1 ml de VEP, é eficaz, tanto quanto a injeção subcutânea de 1,0 ml. O primeiro método de administração exige maior precisão e perícia que o segundo, mas diminui muito as despesas de vacinação. Todavia, o preço não deve ser fator importante na eleição, dado que a VEP resulta relativamente barata. A administração intradérmica é recomendada quando existe pessoal capacitado; por outro lado, não se aconselha o procedimento combinado (via subcutânea e intradérmica), por ser lenta a técnica de administração e parecer menor a resposta imunológica.

O número de indivíduos (203), embora permita estabelecer comparações entre os grupos, é demasiado pequeno para projetar para a população geral os resultados referentes à reação à vacina e às taxas de falha.

Comparaison entre les régimes prophylactiques antirabiques précédant l'exposition à l'aide de vaccins d'embryon de canard (Résumé)

Depuis quelque temps déjà, on applique la prophylaxie antirabique par injection sous-cutanée de vaccins d'embryon de canard (VEC) qui diminue la fréquence des réactions intenses des vaccins antirabiques cultivés dans le tissu nerveux (VTN).

L'étude décrite ici a été élaborée pour déterminer s'il était possible d'observer des réactions diverses en variant la méthode d'administration du vaccin avant l'exposition, méthode que recommande l'actuel Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation, à savoir des injections sous-cutanées de 1 ml chacune, à des intervalles d'une semaine et une quatrième trois mois après.

Trois groupes d'individus ont été formés. A chacun d'eux on a administré trois doses de VEC à des intervalles d'une semaine. Pour tenir compte du calendrier d'activités des intéressés—tous des étudiants—on a administré la quatrième dose un mois plus tard. Le groupe I a reçu une dose de 1 ml de vaccin par voie sous-cutanée; le groupe II, une dose de 0,1 ml par voie intradermique et le groupe III, une de 0,1 ml par voie intradermique et une de 0,9 ml par voie sous-cutanée. De deux à trois semaines après la quatrième injection, on a prélevé

un échantillon de sérum sur chaque sujet dont la part des anticorps a été déterminée par le Centre de lutte contre les maladies (Atlanta).

Les auteurs estiment que la prophylaxie antirabique précédant l'exposition par une injection de 0,1 ml de VEC est efficace, tout comme l'est l'injection sous-cutanée de 1 ml. La première méthode d'administration requiert plus de précision et d'expertise que la seconde mais elle réduit de beaucoup les frais de vaccination. Toutefois, le prix ne doit pas être un facteur important dans le choix de la méthode puisque le VEC est relativement bon marché. Les auteurs recommandent l'administration par voie intradermique s'il existe un personnel compétent pour la faire; par contre, ils déconseillent la méthode combinée (voie sous-cutanée et intradermique) car la technique d'administration est incommode et la réaction immunogène serait mineure.

S'il est vrai que le nombre d'individus (203) permet de faire des comparaisons entre les groupes, il est cependant trop petit pour étendre les résultats à la réaction du vaccin et aux taux de décès de la population en général.